

論文内容の要旨

論文提出者氏名 荻田 祐司

論文題目

Efficacy of abatacept in patients with rheumatoid arthritis, as assessed by magnetic resonance imaging of bilateral hands.

論文内容の要旨

《Introduction》

関節リウマチ (RA) は関節滑膜を炎症の主座とする慢性の自己免疫性疾患である。関節炎が進行すると、軟骨や骨の破壊を伴い不可逆的な関節機能低下を引き起こす。2000 年代以降、TNF 阻害薬をはじめとする生物学的製剤が登場し RA の治療成績が劇的に向上した。多くの生物学的製剤が炎症性サイトカインを標的とするのに対して、アバタセプトは選択的 T 細胞活性化阻害というユニークな作用機序を持つ薬剤である。実際、一般的に治療成績が悪いとされるリウマチ因子 (RF) 陽性、抗シトルリン化蛋白抗体 (ACPA) 陽性症例において特に有効性を発揮するという興味深い治療成績がこれまでに報告されている。さらに、マウス実験においてアバタセプトは破骨細胞の分化を直接抑制することが報告されており、強力な骨破壊進行抑制効果を有すると期待されている。

RA の画像モダリティとしてこれまで使われてきたレントゲンは粗大な骨破壊病変しか検出することができず早期診断には不向きであった。しかし、近年用いられるようになってきた MRI は炎症を視覚化し、高い感度で骨破壊を検出可能であることから、RA の診療に非常に有用である。

今回我々はアバタセプトの有効性を両手 MRI を用いて評価し、炎症 (滑膜炎、骨炎) の抑制効果、関節破壊 (骨びらん、関節裂隙狭小) の進行抑制効果を調べた。そして、特に同薬剤が骨びらんに与える影響について詳細に検討を行った。

《Method》

Informed consent を得た 20 歳以上の RA 患者を対象とした。アバタセプト点滴製剤を 1 年間投与し、投与前と 1 年後に両手の MRI を撮影した。MRI は国際標準的なスコア法である OMERACT-RAMRIS を用いて、滑膜炎 (0-42)、骨炎 (0-138)、骨びらん (0-460)、関節裂隙 (0-168) の 4 項目についてスコアリングを行った。

《Results》

2012 年 1 月から 2014 年 5 月の間に 35 人の RA 患者が今回の前向き試験に登録された。治療開始時の患者背景は、年齢 63 歳 (中央値)、罹病期間 2.3 年 (中央

値)、抗 CCP 抗体陽性例は 70%、SDAI 22.3 (中央値) であった。

滑膜炎スコアと骨炎スコアの中央値は 1 年間のアバタセプト治療で著明に改善した (滑膜炎: 14.0→8.5 ($p<0.0001$))、骨炎: 0.5→0 ($p=0.03$)。一方、骨びらんスコアと関節裂隙スコアの中央値は悪化を認めなかった (骨びらん: 14.0→13.0 ($p=0.79$))、関節裂隙: 12.0→12.5 ($p=0.38$)。

骨びらんスコアが改善した患者の割合は 11% (4/35) であった。これらの患者は、治療開始時の RF、ACPA の titer が非常に高値であった (中央値 RF 223IU/ml、ACPA 395U/ml)。また骨びらんスコアが悪化した患者 (6/35) は 33% しか機能的寛解 (Health Assessment Questionnaire-Disability Index ≤ 0.5) を達成していなかったのに対して、骨びらんスコアが改善した患者では全員機能的寛解を達成していた。次に、アバタセプト治療 1 年後の骨びらんスコアの変化量を規定する因子を多変量解析 (重回帰分析) を用いて検討を行った。その結果、「治療開始 1 ヶ月時点での SDAI 改善率」が予測因子として同定された ($p=0.005$)。

《Discussion》

アバタセプトは RA 患者の炎症 (滑膜炎、骨炎) を抑制し、骨破壊 (骨びらん)、軟骨破壊 (関節裂隙狭小) の進行を抑制した。この結果は、他の生物学的製剤での MRI を用いた既報と同じ傾向であることが確認できた。

一方で、11%の患者が骨びらんの改善を認めたことは注目に値する。今回の研究結果から骨びらんスコアの推移は患者の ADL と直結することが示されており、骨破壊の進行抑制、修復は RA 診療において非常に重要である。患者背景が異なるため単純な比較はできないが、既報において TNF 阻害薬は 3~6%の患者でしか骨びらんスコアの改善を認めておらず、アバタセプトの骨破壊修復効果の高さが示唆される。既報においてアバタセプトは RF、ACPA 陽性例で有効性が高いことが示されているが、今回の研究で骨破壊抑制作用も RF、ACPA 陽性例の方が強い可能性があることが示唆された。

このように、アバタセプトは関節での炎症抑制に有効であり、さらに患者の ADL と直結する関節破壊の進行を抑制することが分かった。